

Выбор препарата группы ингибиторов АПФ: эффективность, безопасность и доступность для пациента

О.С. Солошенко, О.М. Сергиенко

Издательство «МОРИОН»

При подготовке материала использованы данные аналитической системы исследования рынка «Фармстандарт»/«PharmXplorer» компании «Proxima Research»

Артериальная гипертензия (АГ) — проблема национального масштаба, которая лишь усугубляется с учетом старения популяции. Необходимость длительной терапии АГ для снижения распространенности осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и ассоциированной с ними смертности сегодня стала притчей во языцех. Так, по данным экспертов ВОЗ в 2004 г. от сердечно-сосудистых заболеваний (преимущественно от инфаркта миокарда и инсульта) умерли 17,1 млн человек в мире, а уже к 2030 г. этот показатель может увеличиться до 23,6 млн человек.

Вот почему в фокусе внимания специалистов неизменно оказывается эффективное снижение повышенного артериального давления (АД) у пациентов с АГ, а также поддержание его на целевом уровне. Как известно, это способствует снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений — инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности у пациентов с АГ. У всех пациентов с АГ следует снижать АД как минимум до уровня <140/90 мм рт. ст. систолического АД (САД)/диастолического АД (ДАД). Целевой уровень АД должен быть по меньшей мере <130/80 мм рт. ст. у пациентов с сахарным диабетом (СД), а также у пациентов высокого или очень высокого риска (инсульт, инфаркт миокарда, почечная дисфункция, протеинурия).

Как свидетельствуют результаты метаанализа 61 проспективного исследования с участием около 1 млн человек без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, риск развития ишемической болезни

сердца (ИБС) и инсульта прогрессивно возрастает, начиная с уровня АД >115/75 мм рт. ст. Так, в возрасте 40–69 лет повышение уровня САД на каждые 20 мм рт. ст. от вышеуказанного уровня АД сопряжено с более чем двукратным повышением смертности от инсульта, ИБС или других сердечно-сосудистых причин (Lewington S. et al., 2002).

Вопреки многообразию эффективных антигипертензивных препаратов, лечение АГ по целому ряду причин остается весьма сложной проблемой. При выборе лекарственного средства необходимо учитывать следующие факторы: возможность воздействия на ведущий патогенетический механизм повышения АД, данные анамнеза с анализом эффективности/неэффективности определенного класса антигипертензивных препаратов, наличие факторов риска и степень повреждения органов-мишеней, сопутствующие заболевания, стоимость лечения (Кочина Н.В. и соавт., 2007). Все это делает практический индивидуальный подбор препарата весьма ответственным и зачастую нелегким делом, как для врача, так и для пациента.

Современные требования к антигипертензивной терапии включают не только достижение целевого уровня АД, но и обеспечение протекторного действия на органы-мишени. С этих позиций весьма перспективными являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), прочно вошедшие в арсенал врачей. Препараты данной группы относятся к числу наиболее широко применяемых гипотензивных препаратов (Свищенко Е.П. и соавт., 2008). Этому способствует их

высокая антигипертензивная эффективность, доказанные органопротекторные свойства и безопасность.

Предпочтение ингибиторам АПФ следует отдавать в таких ситуациях (Свищенко Е.П. и соавт., 2008):

- сопутствующая сердечная недостаточность;
- бессимптомное нарушение функции левого желудочка;
- нефропатия (диабетическая и недиабетическая);
- гипертрофия левого желудочка;
- перенесенный инфаркт миокарда;
- атеросклероз сонных артерий;
- протеинурия, микроальбуминурия;
- фибрилляция предсердий;
- метаболический синдром.

Напомним, что основными требованиями к современному антигипертензивному препарату являются длительность и стабильность эффекта, регресс изменений органов-мишеней, удобство применения (1 раз в сутки), минимальное количество побочных эффектов и приемлемая цена (Сиренко Ю.М., 2002; Дзяк Г.В. и соавт., 2009). Всем этим критериям в полной мере соответствует представитель III класса гидрофильных ингибиторов АПФ — лизиноприл. Благодаря особенностям фармакокинетики и фармакодинамики, а также многочисленным исследованиям, свидетельствующим об эффективности и органопротекторных свойствах лизиноприла, этот ингибитор АПФ по праву занимает одно из почетных мест в арсенале отечественных специалистов.

Лизиноприл является единственным ингибитором АПФ с линейной кривой



ЛИЗИНОПРИЛ СОФАРМА

европейское качество
доступная цена

sopharma®
PHARMACEUTICALS

UA/3765/01/01, № UA/3765/01/02, № UA/3765/01/03 от 01.09.2010 г.

доза — ответ — таким образом, при его применении имеется прямая зависимость между дозой и производимым эффектом (Song J. C., White C. M., 2002). Это свойство дает такое преимущество, как прогнозируемый эффект, а также обеспечивает удобство титрования необходимой дозы в каждом конкретном случае. Механизм действия лизиноприла, как и других ингибиторов АПФ, заключается в подавлении образования ангиотензина II, благодаря чему расширяются периферические сосуды и проявляется антигипертензивное действие препарата. При сердечной недостаточности он снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, улучшает функцию левого и правого желудочка, уменьшает застой в легких.

Особенностью лизиноприла является также поступление в организм в активной форме: он не метаболизируется в организме и выделяется почками в неизменном виде. Благодаря этому открываются широкие перспективы применения препарата у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени. Максимальное снижение активности АПФ развивается через 6–7 ч после приема лизиноприла внутрь, а продолжительность эффекта достигает 24 ч, что обеспечивает возможность однократного приема в сутки. Следовательно, это повышает приверженность пациентов к лечению.

Как известно, наиболее весомым аргументом в пользу выбора того или иного лекарственного средства является его доказанная эффективность. Важно отметить, что лизиноприл располагает внушительной доказательной базой, подтверждением чему служат многочисленные рандомизированные контролируемые исследования. Полученные результаты убедительно демонстрируют благоприятные прогностические эффекты лизиноприла у различных категорий пациентов.

В многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) было включено 3164 пациента с сердечной недостаточностью II–IV функционального класса NYHA и фракцией выброса $\leq 30\%$, которые принимали лизиноприл в низких дозах (2,5–5 мг/сут, $n=1596$) или высоких дозах (32,5–35 мг/сут, $n=1568$). Продолжительность исследования составила 39–58 мес; на протяжении этого периода проводилась базисная терапия сердечной недостаточности.

При применении лизиноприла в высоких дозах по сравнению с группой пациентов, получавших этот препарат в низких дозах, не отмечалось статистически достоверного снижения смертности пациентов (риск смерти снизился на 8%; $p=0,128$). Однако при применении лизиноприла в высоких дозах показатель риска смерти или госпитализации по поводу любых причин снижался на 12% ($p=0,002$), а показатель госпитализации по поводу сердечной недостаточности — на 24% ($p=0,002$) (Packer M. et al., 1999). Следовательно, по данным исследования ATLAS, применение ингибитора АПФ лизиноприла в высоких дозах позволяет значительно уменьшить потребность в госпитализации, а также снизить риск смерти больных с сердечной недостаточностью.

В 12-недельном открытом многоцентровом исследовании изучалась эффективность лизиноприла, а также его переносимость и влияние на качество жизни больных. В исследование были включены 233 пациента, возраст которых составлял 45 лет и старше, а уровень ДАД — 95–105 мм рт. ст. Побочные реакции отмечались у небольшого числа пациентов: сухой кашель — у 4,3%, головокружение — у 3%, другие побочные реакции — у менее чем 1% участников исследования. Контроль ДАД (снижение до уровня ≤ 90 мм рт. ст.) достигнут у 92,9% пациентов (у 50,7% при приеме лизиноприла в дозе 10 мг 1 раз в сутки, у 26,1% — в дозе 20 мг и у 16,1% больных — в дозе 30 мг в комбинации с 12,5 мг гидрохлоротиазида). Таким образом, у более чем 90% пациентов лизиноприл является высокоэффективным, хорошо переносимым средством для снижения АД и улучшает качество жизни (Yodanis Y., 1995).

Наиболее важное и показательное исследование лизиноприла при остром инфаркте миокарда — GISSI-3. Особенностью его дизайна является то, что в него включались пациенты в 1-е сутки инфаркта миокарда независимо от наличия дисфункции левого желудочка или сердечной недостаточности. Изучался эффект добавления лизиноприла к общепринятому лечению инфаркта миокарда (включая тромболитики, блокаторы бета-адренорецепторов и ацетилсалициловую кислоту). Лизиноприл сравнивался с плацебо, а также нитроглицерином (в 1-й день — внутривенная, а затем — трансдермальная форма). Были рандомизированы 19 394 пациента, которым в течение первых 24 ч от возникновения инфаркта миокарда однократно внутрь назначались плацебо

или лизиноприл по 5 мг в 1-е и 2-е сутки, далее — в течение 6 нед — по 10 мг. Оценивались смертность пациентов, а также комбинированная конечная точка, включающая возникновение рецидива инфаркта миокарда, постинфарктной стенокардии, гипотензии, шока, почечной недостаточности и необходимости в ангиопластике. Как свидетельствуют результаты исследования, только в группе больных, получавших лизиноприл, к 6-й неделе терапии отмечалось достоверное снижение смертности на 7,7% и первичной комбинированной конечной точки (смерть + систолическая дисфункция левого желудочка) — на 11%.

Перспективным является применение лизиноприла у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Согласно данным, полученным в исследовании TROPHY (Treatment in Obese Patients With Hypertension), при применении лизиноприла у пациентов с ожирением II–III степени нормализации АД удалось достичь в 80% случаев, в то время как при назначении гидрохлоротиазида — в 43%. При этом $>50\%$ больных получали лизиноприл в невысоких дозах — 10 мг/сут и около 45% — гидрохлоротиазид в сравнительно высоких дозах — 50 мг/сут (Reisin E. et al., 1997).

Кроме того, доказан выраженный нефропротекторный эффект лизиноприла. Об этом свидетельствуют результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого испытания, в котором приняли участие 530 пациентов с СД I типа в возрасте 20–59 лет с нормальбуминурией или микроальбуминурией. Согласно полученным данным, лизиноприл замедляет прогрессирование поражения почек у больных с СД I типа с нормальным уровнем АД и микроальбуминурией (либо ее отсутствием). При этом наибольший эффект наблюдался у пациентов с микроальбуминурией. Результаты данного исследования также показали, что лизиноприл не повышает риск эпизодов гипогликемии при инсулинзависимом СД (The EUCLID Study Group, 1997). На фоне применения лизиноприла отмечается также протекторное влияние на сетчатку глаза (Chaturvedi N. et al., 1998).

Гипертрофия миокарда левого желудочка является независимым фактором риска, ухудшающим прогноз пациентов с АГ. Лизиноприл способен эффективно уменьшать массу миокарда левого желудочка, о чем свидетельствуют результаты рандомизированного многоцентрового исследования SAMPLE (Study on Ambula-

ЛИЗИНОПРИЛ СОФАРМА

европейское качество
доступная цена



UA/3765/01/01, № UA/3765/01/02, № UA/3765/01/03 от 01.09.2010 г.

tory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation). В него были включены 206 пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка, которые в течение 12 мес принимали лизиноприл в дозе 20 мг 1 раз в сутки в сочетании с гидрохлоротиазидом (12,5–25 мг/сут) или без такового. Согласно полученным результатам снижение индекса массы миокарда левого желудочка составило 15,8% (со 158±32 до 133±26 г/м²) (Mancia G. et al., 1997).

Таким образом, лизиноприл является востребованным препаратом с обширной доказательной базой эффективности и безопасности, благодаря чему он находит широкое применение у пациентов с АГ, хронической сердечной недостаточностью, ИБС (как при остром коронарном синдроме, так и хронических формах ИБС). С учетом наличия выраженных органопротекторных свойств (кардио-, вазо-, рено-, ретинопротекция) лизиноприл находит применение у пациентов с СД (Дзяк Г.В. и соавт., 2009).

Учитывая сложную экономическую ситуацию в стране, которая отображается на материальном благосостоянии населения, врачи нередко вынуждены обсуждать с пациентами столь деликатную тему, как стоимость месячного курса того или иного лекарственного средства. Поскольку речь идет не о кратковременном курсовом приеме, при выборе антигипертензивного средства, помимо его эффективности и преимуществ, в современных реалиях немало важно учесть и его оптимальную стоимостную категорию, приемлемую для больных.

Оригинальное лекарственное средство, произведенное компанией-разра-

ботчиком по собственной технологии, традиционно занимает более высокую ценовую нишу. Вот почему незаменимыми средствами в арсенале врача являются генерические препараты с оптимальным соотношением цена/качество. Ведь их широкий ассортимент позволяет пациентам получать современное и доступное по цене лечение.

Основные тенденции

На отечественном фармрынке группа С09А А03 Лизиноприл представлена в группе С09А А «Ингибиторы АПФ монокомпонентные». В 2010 г. она аккумулировала более 25% общего объема аптечных продаж группы С09А А в денежном выражении и 15% — в натуральном (рис. 1). Ее доля демонстрирует стабильность в сравнении с предыдущими годами.

В кризисный период (2008 г.) потребление препаратов группы С09А А03 Лизиноприл сократилось, о чем свидетельствует снижение аптечных продаж лекарственных средств в упаковках (рис. 2). В большей степени это обусловлено повышением средневзвешенной стоимости лекарств в целом по рынку, что было вызвано ростом курса американской валюты по отношению к национальной, а также снижением покупательской способности в сложившихся условиях. В результате средневзвешенная стоимость 1 упаковки препаратов группы С09А А03 Лизиноприл также возросла (рис. 3).

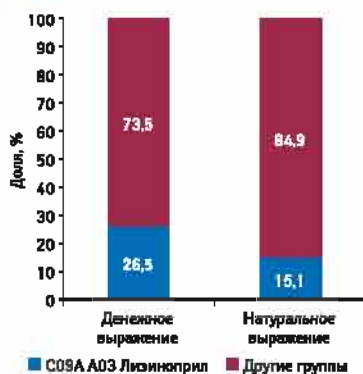
Стабилизация потребления препаратов группы С09А А03 Лизиноприл наметилась в конце 2009 г., когда количество реализованных в аптечных учреждениях упаковок начало увеличиваться (см. рис. 2). Тенден-



Динамика объема аптечных продаж группы препаратов С09А А03 Лизиноприл в денежном и натуральном выражении в январе 2008 — январе 2011 г.

Рис. 2–4: *включая предварительные данные за январь 2011 г.

Рис. 1



Доля продаж препаратов группы С09А А03 Лизиноприл в денежном и натуральном выражении в общем объеме продаж группы С09А А Ингибиторы АПФ монокомпонентные в 2010 г.

Рис. 3



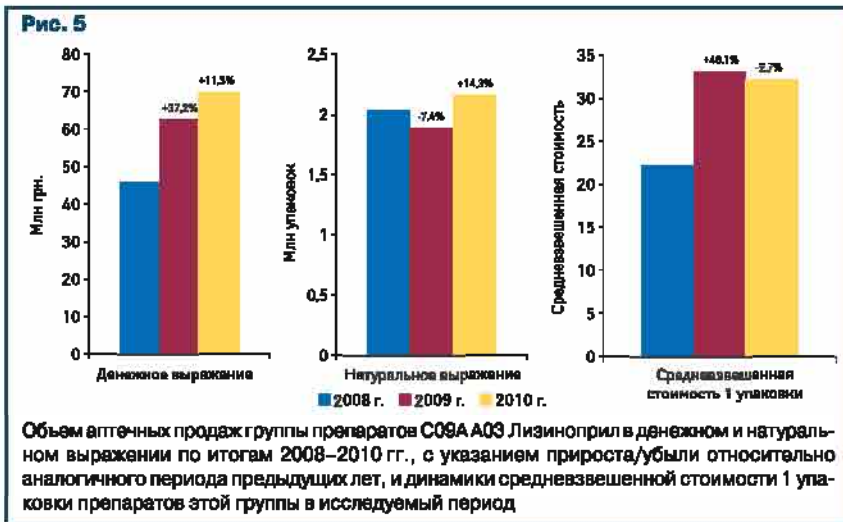
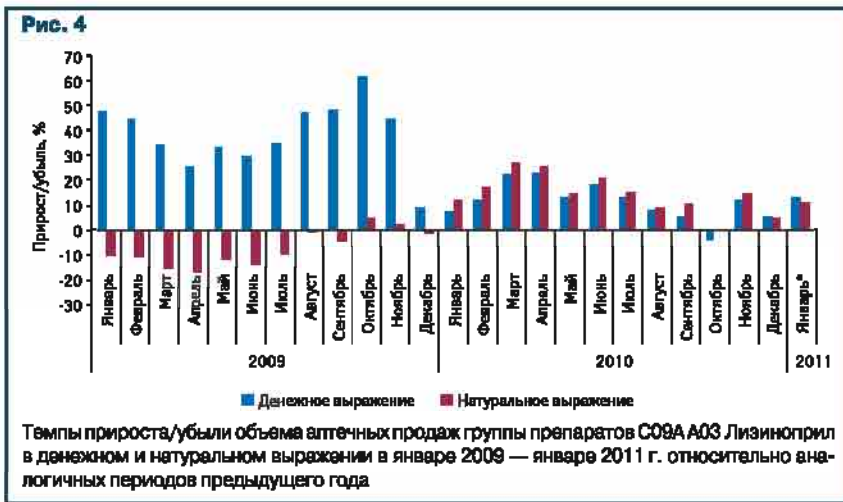
Средневзвешенная стоимость 1 упаковки группы препаратов С09А А03 Лизиноприл в январе 2008 — январе 2011 г.

ЛАЗИНОПРИЛ СОФАРМА

ЛАЗИНОПРИЛ СОФАРМА

европейское качество
доступная цена

UA/3765/01/01, № UA/3765/01/02, № UA/3765/01/03 от 01.09.2010 г.



ция сохранилась и в 2010 г. Причем практически ежемесячно темпы прироста аптечных продаж препаратов группы С09А А03 Лизиноприл в натуральном выражении были выше таковых в денежном (рис. 4). Таким образом, потребление лизиноприлов постепенно восстанавливалось, физический объем возобновлял упущенный в кризисный период.

Уже по итогам 2010 г. общий объем аптечной реализации лекарств группы С09А А03 Лизиноприл увеличился относительно 2009 г. на 11,3% в денежном выражении и на 14,3% — в натуральном и составил 70,1 млн грн. за 2,2 млн упаковок (рис. 5). В результате такого роста группа восстановилась по количеству потребляемых упаковок

и в 2010 г. вышла на докризисный уровень 2008 г., и даже несколько превысила его.

Средневзвешенная стоимость 1 упаковки препаратов группы С09А А03 Лизиноприл по итогам 2010 г. незначительно снизилась относительно 2009 г. и составила 32,3 грн. Как и в целом по рынку лекарственных средств, так и в сегменте группы С09А А03 Лизиноприл снижение средневзвешенной стоимости 1 упаковки демонстрируют лекарства зарубежного производства (на 3,5%). В свою очередь, стоимость украинских лизиноприлов практически (+0,4%) не изменились в сравнении с 2009 г. В абсолютном значении средневзвешенная стоимость 1 упаковки зарубежных лизиноприлов составила 36 грн., отечественных — 19 грн. Несмотря

на то что зарубежные лизиноприлы характеризуются более высокой стоимостью, чем украинские конкуренты, и исходя из объема продаж этих препаратов, можно говорить, что потребители отдают предпочтение импортным лизиноприлам. Так, на отечественном фармрынке в сегменте лизиноприлов лидируют препараты зарубежного производства — по итогам 2010 г. их доля в общем объеме аптечных продаж группы лизиноприлов составила 91% в денежном и 84% в натуральном выражении.

Учитывая низкую платежеспособность населения в нашей стране интересным является анализ рационального использования средств в сфере лечения лизиноприлами. Главным образом, анализ затрат на лечение лизиноприлами подразумевает ответ на вопрос «Сколько же это стоит?».

В зависимости от вида заболевания определяется доза потребления лизиноприла, курс лечения подбирает врач индивидуально в зависимости от особенностей организма пациента.

Как правило, начальная доза при лечении АГ составляет 5 мг/сут в 1 прием. Если при этом АД не нормализуется, дозу повышают до 10–20 мг (в зависимости от клинической реакции пациента) 1 раз в сутки утром. Рекомендуемая доза обычно составляет 10–20 мг, максимальная суточная доза не должна превышать 40–80 мг.

При лечении сердечной недостаточности начальная суточная доза составляет 2,5 мг, она может быть повышена до 20 мг 1 раз в сутки в зависимости от терапевтического эффекта и чувствительности к препарату.

При остром инфаркте миокарда и стабильной гемодинамике начальная доза составляет 5 мг с последующей дозой — 5 мг через 24 ч. Дозу можно повысить на 10 мг через 48 ч от начала лечения.

Для расчета потребления лекарств исследуемой группы был использован показатель DDD (defined daily dose/DDD) — установленная суточная доза — средняя поддерживающая доза лекарства, применяемого по его основному показанию у взрослых. Она составляет 10 мг/сут. Однако следует отметить, что суточная доза может повышаться и до 20 мг/сут.

В группе препаратов С09А А03 Лизиноприл нами проанализированы продажи топ-15 торговых наименований, которые характеризуются наименьшей стоимостью суточной дозы (DDD) согласно рекомендациям ВОЗ в расчете от 10 до 20 мг (рис. 6 и 7). Так, выявлено, что минималь-

ЛИЗИНОПРИЛ СОФАРМА
европейское качество
доступная цена

UA/3765/01/01, № UA/3765/01/02, № UA/3765/01/03 от 01.09.2010 г.

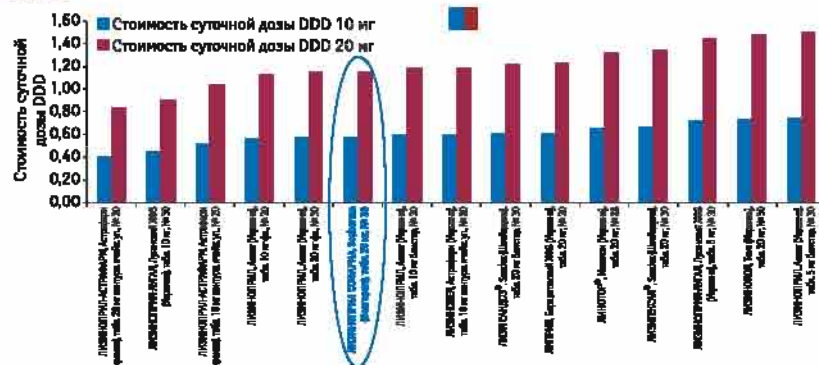
Рис. 6



Среднезвешенная стоимость 1 упаковки и 1 таблетки топ-15 препаратов группы C09A A03 Лизиноприл во II полугодии 2010 г.

Рис. 6, 7: для отображения данных в рисунках нами была выбрана сортировка торговых наименований лекарственных средств с наименьшей стоимостью суточной дозы (DDD) согласно рекомендациям ВОЗ в дивалазоне 10 и 20 мг.

Рис. 7



Стоимость суточной дозы, рекомендованной ВОЗ, топ-15 препаратов группы C09A A03 Лизиноприл во II полугодии 2010 г.

ная стоимость суточной дозы отмечена для лизиноприла украинского производства — ЛИЗИНОПРИЛ-АСТРАФАРМ, табл. 20 мг в контурн. яч. уп., № 20.

Однако учитывая тот факт, что доминирующую долю в сегменте лизиноприлов аккумулируют препараты зарубежного производства, хотелось бы обратить внимание на тот из них, который является самым доступным из расчета стоимости суточной дозы. Как выяснилось, по этому показателю первенство на украинском фармацевтическом рынке получил лизиноприл европейского качества производства компании «Софарма» (Болгария) — ЛИЗИНОПРИЛ СОФАРМА, табл. 20 мг, № 30. Причем его среднезвешенная стоимость 1 упаковки и таблетки практически идентична одному

из лизиноприлов украинского производства (см. рис. 6).

Разумеется, решение о назначении препаратов группы лизиноприлов должен принимать врач. Следует учитывать и пожелания пациента/потребителя. Сегодня для украинцев при выборе лекарств в большинстве случаев имеет значение его производитель (почти для 60% респондентов; согласно данным опроса Института проблем управления имени Гершенина; подробнее — www.kipu.org.ua). Причем 30,1% респондентов предпочитают импортные препараты, а 25,4% — доверяют отечественному производителю.

Таким образом, в условиях низкой платежеспособности, наиболее экономически выгодное лечение лизиноприлом

пациенты (вынужденные самостоятельно платить за лекарства) могут получить благодаря эффективному препарату европейского качества — ЛИЗИНОПРИЛ СОФАРМА, табл. 20 мг, № 30.

Литература

Данк Г. В., Ханжова А. А., Любка Ю. П. и др. (2008) Актуальные вопросы антигипертензивной терапии. Рациональный выбор препаратов: ингибиторы АПФ, диуретики, комбинированные препараты. Укр. мед. часопис, 1(89): 17–25.

Кочина Н. В., Макогон Н. В., Дубовик В. А. и др. (2007) Клиническое обоснование тактики выбора лекарственных препаратов для длительной гипотензивной терапии. Новости медицины и фармации, №19 (227): 23–25.

Савченко Е. П., Безродна Л. В., Бортович О. П. (2008) Эссенциальная артериальная гипертензия. Укр. мед. часопис, 2 (84): 5–34.

Сиренко Ю. М. (2002) Артериальная гипертензия. 2-ге вид., доп. МОРИОН, Київ, 204 с.

Chaturvedi N., Sjoelle A. K., Stephenson J. M. et al. (1998) Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Lancet, 351: 28–31.

GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction (1994). Lancet, 343: 1115–1122.

Lowington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. (2002) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet, 360 (8349): 1903–1913.

Mancia G., Zanchetti A., Agabiti-Rosei E. et al. (1997) Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. Circulation, 95(6): 1464–1470.

Packer M., Poole-Wilson Ph. A., Armstrong P. W. et al. (1999) Comparative Effects of Low and High Doses of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Lisinopril, on Morbidity and Mortality in Chronic Heart Failure. ATLAS Study Group. Circulation, 100 (23): 2312–2318.

Raisz E., Weir M. R., Falkner B. et al. (1997) Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. Hypertension, 30(1 Pt. 1): 140–145.

Song J. C., White C. M. (2002) Clinical pharmacokinetics and selective pharmacodynamics of new angiotensin converting enzyme inhibitors: an update. Clin. Pharmacokinet., 41(3): 207–224.

The EUCLID Study Group (1997) Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. Lancet, 349(9068): 1787–1792.

Yodanis Y. A. (1995) Multicenter study of lisinopril in the treatment of mild to moderate hypertension. Harefuah, 129 (1-2): 26–29, 78.

ЛИЗИНОПРИЛ СОФАРМА
европейское качество
доступная цена

sopharma
PHARMACEUTICALS

UA/3765/01/01, № UA/3765/01/02, № UA/3765/01/03 от 01.09.2010 г.